



KLİNİK ÇALIŞMA

ORAL ŞELATÖR KULLANAN BETA TALASEMİ MAJÖR HASTALARINDA OTOTOKSİSİTE DEĞERLENDİRMESİ

Dr. Yücel KURT¹ 

Finike Devlet Hastanesi, KBB, Antalya, Türkiye

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada oral şelatör tedavisi (deferiprone, deferasiroks) alan talasemi hastalarının işitme fonksiyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gerçekler: İkinci basamak bir devlet hastanesinde izlemleri devam eden, oral şelatör tedavileri kullanan, transfüzyon bağımlı talasemi majör hastalarının, saf ses odyometri yapılarak sensoryonöral işitme durumları değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 39 beta talasemi majör tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 23'ü (%59) erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 28,66±8,91 yıl olup, en küçük yaştaki hasta 7, en büyük hasta ise 43 yaşında idi. Ortalama tanı yaşı 8,7±1,9 ay idi. Hastaların hiçbirinde, 500 ile 8000 Hertz arasında değerlendirilen odyometri verilerinde, ototoksisite lehine patolojik bir değer saptanmadı.

Sonuçlar: Bu çalışmada oral şelasyon tedavilerinden herhangi birini kullanan transfüzyon bağımlı talasemi majör hastalarında sensoryonöral işitme kaybı saptanmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Sensoryonöral işitme kaybı, şelasyon tedavisi, talasemi

OTOTOXICITY EVALUATION OF ORAL CHELATORS IN BETA THALASSEMIA MAJOR PATIENTS

SUMMARY

Introduction: It was aimed to evaluate the hearing functions of thalassemia patients who received oral chelator therapy (deferiprone, deferasirox).

Method and Material: Pure-tone audiometry was used to evaluate the sensorineural hearing status of transfusion-dependent thalassemia major patients, using oral chelator treatments who were followed up in a secondary stage state hospital.

Results: A total of 39 patients with beta-thalassemia major were included in the study. Twenty-three (59%) of the patients were male. The mean age of the patients was 28.66±8.91 years, the youngest patient was 7 years old, and the oldest patient was 43 years old. The mean age at diagnosis was 8.7±1.9 months. In none of the patients, no pathological value in favor of ototoxicity was detected in the audiometry data evaluated between 500 and 8000 Hertz.

Conclusion: In this study, no sensorineural hearing loss was found in transfusion-dependent thalassemia major patients using any of the oral chelation therapies.

Keywords: Sensorineural hearing loss, chelation therapy, thalassemia

GİRİŞ

Talasemiler hemoglobini oluşturan protein zincirlerinin sentezinde meydana gelen hasar sonucu ortaya çıkan kalıtsal bir hematolojik hastalık grubudur. Otozomal resesif kalıtılan genetik bozukluk sonucu ortaya çıkan bu durum, hemoglobin zincirlerinin az ya da hiç yapılamaması ile sonuçlanır¹. Bu durum hipokrom, mikrositer, hemolitik anemi ve çoklu organ tutulumu ile giden komplikasyonlara neden olur. Beta zincir defekti sonucu ortaya çıkan beta talasemiler en önemli grubu oluşmakta, dünya genelinde taşıyıcılık oranları %1,5-3 arasında bildirilmektedir^{1,2}. Ülkemiz ve özellikle Akdeniz bölgesi bu hastalığın sık görüldüğü bölgeler arasında yer almaktadır³.

İletişim kurulacak yazar: Dr. Yücel KURT, Finike Devlet Hastanesi, KBB, Antalya, Türkiye, E-mail: scientificcommunication7@gmail.com

Gönderilme tarihi: 24 Eylül 2022,, yayın için kabul edilme tarihi: 14 Ekim 2022

Kaynak gösterimi Kurt Y.. Oral Şelatör Kullanan Beta Talasemi Majör Hastalarında Ototoksisite Değerlendirmesi KBB-Forum 2022;21(4):177-180

Büyümenin sağlanması ve dokulara yeterli oksijen sunumunu sağlayacak hemoglobin seviyelerinin sürdürülmesi için talasemi hastalarının sürekli eritrosit transfüzyonlarına gereksinimi vardır⁴. Yapılan transfüzyonlar sonucu vücutta biriken demir ise çoklu organ tutulumu ve komplikasyonları ile ilişkilidir. Bu transfüzyon komplikasyonlarının önlenmesi için de bu hastalar demir şelasyon tedavilerine gereksinim duymaktadırlar¹⁻⁴. Demir şelasyon tedavisi için kullanılan farmakolojik ajanların ortak yan etkilerinden biri de ototoksisitedir. Yaklaşık 50 yıldır kullanılmakta olan desferrioksamine (DFO) ile ilişkili ototoksisite ve sensoryonöral işitme kayıpları (SNİK) iyi bilinmektedir^{4,5}. Daha yeni ve oral kullanım kolaylığı olan deferiprone (DFP), deferasiroks (DFX) ile daha az işitme problemleri bildirilmekle birlikte bunları alan hastalar için de işitme testleri ve ototoksisite takibi önerilmektedir^{4,6,7}. Bu çalışmada beta talasemi nedeniyle hastanemizde takip edilen ve iki oral



şelatörden birini kullanmakta olan hastalara saf ses odyometri (pure-tone audiometry, PTA) yapılarak sensoryonöral işitme kaybı açısından durumları değerlendirilmiştir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya hastanemizde beta talasemi majör tanısı ile takip edilen, transfüzyon ve şelasyon tedavilerini sürdürmekte olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışma için etik kurul onayı alınmıştır. Hastaların kendilerinden ve 18 yaş altı olan 2 hastanın ailelerinden onam alınmıştır. Ek kronik hastalığı olan, ailede işitme problemi öyküsü olan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri hastalar ile görüşülerek ve hastane kayıt sistemi verilerinden elde edilmiştir.

Tüm hastaların öncesinde kulak, burun, boğaz muayeneleri ilgili dal uzman hekimi tarafından gerçekleştirildi. Ardından saf ses odyometri (pure-tone audiometry, PTA) 500, 1000, 2000, 4000 ve 8000 Hertz (Hz) frekansında gerçekleştirildi. Kemik yolundan yapılan değerlendirmelerde yirmi desibelin

üzerindeki değerler sensoryonöral işitme kaybı (SNİK) açısından anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 39 beta talasemi majör tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 23'ü (%59) erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 28,66-8,91 yıl olup, en küçük yaştaki hasta 7, en büyük hasta ise 43 yaşında idi. Ortalama tanı yaşı 8,7-1,9 ay idi (Tablo 1).

Çalışma sırasında bakılan serum ferritin düzeyleri en düşük 278, en yüksek ise 9000 olarak saptandı. Dokuz hasta şelasyon tedavisi olarak deferipron (% 24) kullanırken, 30 (% 76) hasta deferasiroks kullanmaktaydı (Tablo 1).

Tüm hastaların kulak, burun, boğaz muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Yapılan PTA testlerinde hastaların hiç birisinde, tüm frekanslarda, patolojik bir veri saptanmadı.

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri

Toplam olgu sayısı, n (%)	39 (100)
Erkek cinsiyet, n (%)	23 (59)
Yaş (yıl) ortalama±std, (min-max)	28,66±8,91 (7-43)
Tanı yaşı ortalama±std (ay)	8,7±1,9
Ferritin mg/dL, ortanca (min-max)	1511 (278-12000)
Deferipron	9
Deferasiroks	30



TARTIŞMA

Bu çalışmada oral şelatör tedavisi kullanan beta talasemi majör tanılı hastaların ilgili uzman hekim tarafından kulak, burun, boğaz muayeneleri ve PTA ile işitme testleri değerlendirilerek, maruz kaldıkları bu şelatörlerin işitme düzeyleri üzerine etkileri incelenmiştir. Oral şelatör tedavisi alan hastaların hiçbirinde, yapılan tüm frekans değerlerinde, SNİK düşündürecek bir bulgu saptanmamıştır.

Geliştirilen yoğun transfüzyon stratejileri sayesinde beta talasemi majör hastalığı erken yaşta ölüme neden olan hastalık grubundan çıkmışlardır. Ancak yoğun transfüzyonlar sonrası ortaya çıkan demir birikimi birçok organda fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Bunun önlenmesi için hastalar genellikle düzenli transfüzyonun birinci yılından sonra ve/veya serum ferritin düzeyi 1000 ng/dl'nin üzerine çıktıklarında başlanan demir şelasyon tedavilerini de yaşam boyu almak zorundadırlar¹. Demir şelatör tedavisi olarak kullanılan ajanlar desferrioksamine (DFO), deferiprone (DFP), deferasiroks (DFX)'dur. İlk kılınmaya giren ve sadece paranteral kullanılan DFO yerine, oral kullanılabilen DFP ve DFX'in kullanımı daha yaygın hale gelmiştir. Bizim çalışmamızda da hastalarımızın tamamı iki oral şelatörden birini kullanmaktadırlar.

Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında birçok çalışma olmasına rağmen, çalışmaların heterojen ve gözlemsel olması, tanı kriterlerinin farklı olması, sağlıklı kontrol gruplarını içermemesi gibi nedenlerden dolayı, işitme kaybının patofizyolojisi, türü, sıklığı ve seyriyle ilgili hala bilinmeyenler mevcuttur. Klinik uygulamalarda işitme kaybını tespit etmenin altın standardı olarak saf ses odyometri (pure-tone audiometry, PTA) kullanılmaktadır⁸. PTA ile işitme azlığının derecesi (hafif, orta, şiddetli veya derin) ve tipi (sensörinöral, iletken ve karışık formlar) tespit edilebilmektedir.

DFO kullanımı ile ilişkili ototoksiste ve sensoryonöral işitme kaybı (SNİK) birçok çalışmada araştırılmış ve alınan doza paralel artan, özellikle yüksek frekanslarda belirgin olan işitme kayıplarına yol açtığı bildirilmiştir^{3,4}.

Ototoksiste doza bağımlı olup, simetrik, yüksek frekanslı SNİK şeklinde kendini göstermektedir. Bu yan etkilerden korunmak için doz ayarlanması, yakın izlem ve kombinasyon tedavileri uygulansa da, son yıllarda yapılan bir metaanalize göre tranfüzyon bağımlı talasemi hastalarının en az 3'te birinde hipoakuzi bulgularının olduğu saptanmıştır⁸.

DFO'ya göre daha yeni nesil ajanlar olan DFP ve DFX'in ise ototoksik yan etki profili daha azdır. Derin ve ark. 55 hastalık seride DFO'ya bağlı ototoksisteyi %32 olarak saptarken, sadece DFP ya da DFX kullanan hastalarda ototoksiste saptamadıklarını bildirmişlerdir⁴. Bizim çalışmamızda da her iki oral şelatörü kullanan hastaların hiçbirinde SNİK düşündüren bulgu saptanmamıştır.

Hafif SNİK'lar geri dönüşümlü olabilirken, ağır SNİK kalıcı olmaktadır. Bu nedenle erken tanı ve tedavi ile kalıcı işitme hasarı önlenabilir.

Tanphaichitr ve ark. çalışmalarında şelasyon tedavisi alan 100 hastanın sadece 4 tanesinde şelasyon tedavisi sonrası SNİK geliştiğini, bunlardan 3'ünün DFO kullandığını, 1'inin DFP kullandığını bildirmişlerdir⁶. Sadece ya da DFO ile kombine DFX kullanan hastalarda ise patoloji saptamadıklarını bildirmişlerdir. Bizim hastalarımız tekli oral şelatör kullanmakta olup, odyometrik değerlendirmeleri normal saptanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıklar arasında, kesitsel bir çalışma olması, hasta sayısının az olması, uzun dönem izlem yapılmaması, uzun dönem ferritin takiplerinin olmaması, standart olarak bir süre boyunca izlenen transfüzyon ve şelasyon protokollerinin olmaması yer almaktadır. Ancak farklı kültürel ve coğrafi özellikleri olan bölgemize ait bulgular içerdiği için değerli olduğu kanaatindeyiz.

SONUÇ

Bu çalışmada oral şelasyon tedavilerinden herhangi birini kullanan transfüzyon bağımlı talasemi majör hastalarında SNİK saptanmamıştır. Ancak bu ilaçların ototoksiste açısından güvenli olduklarının daha net söylenebilmesi için daha fazla sayıda hastayı



içeren, prospektif, randomize, kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Beta Talasemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ulusal Tedavi kılavuzu VII. Bölüm. Türk Hematoloji derneği. 2011. <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/94/bolum-viii-beta-talasemi-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf> (Erişim Tarihi:1/06/2022)
2. Tartaglione I., Carfora R., Brotto D., Barillari MR., Costa G., Perrotta S., Manara R.: Hearing Loss in Beta-Thalassemia: Systematic Review. Journal of Clinical Medicine, 2021;11(1), 102.
3. Yükkaldıran A., Erdoğan O., Dikme G., Ersoy G.Z.: Desferrioksamin ile düzenli şelasyon tedavisi gören beta talasemi majör hastalarının işitme ve iç kulak fonksiyonlarının değerlendirilmesi. Kulak Burun Boğaz Uygulamaları, 2022, 10.1: 5-9.
4. Derin S., Azık F.M., Topal Y., Topal H., Karakuş V., Çetinkaya, P.U., Kocabaş C.N.: The incidence of ototoxicity in patients using iron chelators. The Journal of International Advanced Otolaryngology, 2017; 13(1), 136.
5. Tilki S., Dizdarlı B., Bozkurt G., Çelikoyar M.M.: Talasemili Hastalarda İşitme Kaybı. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 1998;5(1), 39-42
6. Tanphaichitr A., Kusuwan T., Limviriyakul S., Atipas S., Pooliam J., Sangpraypan T, Viprakasit, V.: Incidence of ototoxicity in pediatric patients with transfusion-dependent thalassemia who are less well-chelated by mono-and combined therapy of iron chelating agents.Hemoglobin, 2014; 38(5), 345-350.
7. Osma U., Kurtoglu E., Eyigor H., Yılmaz M.D., Aygener N.: Sensorineural hearing loss in β -thalassemia patients treated with iron chelation. Ear, Nose Throat Journal, 2015, 94(12), 481-485.
8. Badfar G, Mansouri A., Shohan M., Karimi H., Khalighi Z., Rahmati S., Delpisheh A., Veisani Y., Soleymani A., Azami M.: Hearing Loss in Iranian Thalassemia Major Patients Treated with Deferoxamine: A Systematic Review and Meta-Analysis. Casp. J. Intern. Med. 2017, 8, 239-249.